

INSEMINACIÓN INTRAUTERINA

INTRAUTERINE INSEMINATION

DR. ANTONIO MACKENNA I. (1), DRA. CATALINA HITSCHFELD B (1), (2)

1. UNIDAD DE MEDICINA REPRODUCTIVA. DEPARTAMENTO OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA. CLÍNICA LAS CONDES.

2. BECADA UNIVERSIDAD DE CHILE-CLÍNICA LAS CONDES.

amackenn@clc.cl

RESUMEN

La Inseminación Intrauterina (IIU) es un procedimiento utilizado para el tratamiento de la infertilidad. En la actualidad las dos principales indicaciones para la IIU son el factor masculino leve y la infertilidad de causa desconocida.

Los resultados obtenidos de la medicina basada en evidencias recomiendan que la IIU se realice en ciclos estimulados, en los cuales se gatille la ovulación con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) y se suplemente la fase lútea con progesterona. Igualmente, se recomienda una monitorización ecográfica del crecimiento folicular y la realización de dos inseminaciones por cada ciclo de tratamiento.

Para realizar la IIU se requiere de la integridad anatómica de los genitales internos de la mujer y de una separación espermática > 1,0 - 1,5 millones de espermatozoides con motilidad progresiva. Las evidencias muestran que las mejores probabilidades de embarazo se producen cuando la mujer es menor de 35 años y la infertilidad es menor a cinco años.

Nuestra tasa global de embarazo por ciclo con IIU en parejas infértiles es de 14,1%. Por otro lado, la tasa acumulativa de embarazo con IIU no recomienda realizar más de 4 a 6 ciclos de tratamiento, ya que las posibilidades de éxito después de ese tiempo son mínimas.

Palabras clave: Inseminación intrauterina, IIU, tratamiento infertilidad.

SUMMARY

Intrauterine insemination (IUI) is procedure used for the treatment of infertility. At present, there are two principal indications for IUI: mild male factor and unexplained infertility.

Results obtained through evidence based medicine, recommend IUI to be performed in stimulated cycles, triggering ovulation with human Chorionic Gonadotrophin (hCG) and giving a luteal phase supplementation with Progesterone. Ultrasound monitoring of the follicular growth and two inseminations per treatment cycle, are also recommended.

In order to perform an IUI, a normal woman internal genital tract and a sperm count > 1,0 - 1,5 million with progressive motility after sperm preparation, are required. Evidence suggests that pregnancy is more likely in women less than 35 years and with infertility of 5 years, at the most.

Our overall pregnancy rate per cycle with IUI in infertile couples is 14.1%. On the other hand, the cumulative pregnancy rate with IUI does not recommend performing more than 4 to 6 treatment cycles, since the probability of success after that is minimal.

Keywords: intrauterine insemination, IUI, infertility treatment.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento del transporte espermático a través del tracto genital femenino en la especie humana es limitado. Sin embargo, a partir de estudios *in vivo* en animales y algunos estudios *in vitro* en humanos se puede deducir que de los millones de espermatozoides depositados en la vagina durante una relación sexual sólo algunos alcanzan el cuello uterino, penetrando el moco cervical. Menos aún son capaces de avanzar por la cavidad uterina, hacia las trompas de Falopio, y llegar a la porción distal de las mismas, donde debiera ocurrir la fecundación. De manera que, son sólo cientos los espermatozoides móviles que finalmente llegan a estar en contacto con el ovocito y sólo uno de ellos lo fecundará (1).

La disminución progresiva del número de espermatozoides disponibles, en la medida que se avanzan por el tracto genital femenino, hace que cualquier alteración en la cantidad y calidad espermática o anomalía en el proceso de migración sea gravitante en la posibilidad de que ocurra la fecundación. Existen ciertas situaciones, que constituyen causas de infertilidad, en las cuales el proceso mediante el cual los gametos masculinos llegan a reunirse con el ovocito está alterado en alguna de sus etapas. Una de ellas es la presencia de un moco cervical hostil al paso de los espermatozoides por el cuello del útero, que es la única puerta de entrada de los gametos masculinos. Un segunda situación de desventaja para que los espermatozoides lleguen al sitio de la fecundación es la disminución del recuento, de la viabilidad, de la motilidad progresiva y de la morfología normal de los espermatozoides.

En la imposibilidad de tratar el factor causal se plantea como posible tratamiento el depositar directamente una selección de los mejores espermatozoides dentro de la cavidad uterina, atravesando el cuello, acercándolos así al sitio donde ocurre la fecundación, lo cual aumentaría la probabilidad que ésta se verifique. Este procedimiento se denomina inseminación intrauterina (IIU) y se ha utilizado en las últimas cinco décadas, principalmente para tratar la infertilidad producida por un factor cervical y masculino. También se ha usado este procedimiento, como tratamiento empírico, en parejas con infertilidad de causa desconocida.

A pesar de ser un método ampliamente utilizado para el tratamiento de la infertilidad, la IIU continúa siendo un procedimiento controvertido, especialmente en relación a sus indicaciones y efectividad (2).

PROCEDIMIENTOS

Estimulación de la ovulación:

Con el fin de optimizar los resultados de la IIU se ha recomendado practicar el procedimiento en ciclos con una estimulación leve y controlada de la ovulación. Nuestros resultados, en 175 ciclos de IIU, muestran que la inducción de ovulación presenta un beneficio en relación a los ciclos espontáneos, lográndose una tasa de embarazo de un 14,1% en las pacientes estimuladas y de sólo un 6,9% en las pacientes no estimuladas. El número de folículos obtenidos con la inducción de la

ovulación es también relevante. En efecto, Merviel reporta un aumento significativo de la tasa de embarazo clínico de un 9,8% con un sólo folículo a un 14,5% cuando hay dos folículos (3). Van Rumste publicó un metanálisis, en que se analizaron 11.599 ciclos de inducción de ovulación, comparando los resultados de ciclos monofoliculares con ciclos multifoliculares. Este autor reporta un aumento de la tasa de embarazo en un 5% con dos folículos, en un 8% con tres folículos y en un 8% con cuatro folículos. Por otra parte, en este mismo estudio, la tasa de embarazo múltiple aumenta en un 6% con dos folículos, en un 14 % con tres folículos y en un 10% con cuatro folículos (4). En estos últimos dos grupos de pacientes aparecen los embarazos triples y cuádruples, complicación que debe evitarse. En base a esto, nuestra recomendación, para la mayoría de los casos, es realizar una inducción de la ovulación buscando el desarrollo de dos folículos, aunque, si existen elementos de mal pronóstico (edad > 35 años > 5 años de infertilidad, separación espermática deficiente, múltiples ciclos sin resultado) podría aceptarse realizar la IIU con un máximo de tres folículos.

La inducción de la ovulación ofrece la ventaja adicional de permitir, en la mayoría de los casos, una adecuada programación de la IIU en relación al día y hora en que se indica la Gonadotropina Coriónica humana (hCG) para desencadenar la ovulación.

Suplemento de la fase lútea:

Otro elemento a tener presente en el procedimiento es el suplemento con progesterona de la fase lútea en los ciclos estimulados para realizar una IIU. Esto se justifica porque existen evidencias de que en estos ciclos hay una mayor incidencia de insuficiencia de la fase lútea (5). En un estudio prospectivo y randomizado, realizado en pacientes con infertilidad de causa desconocida, Erdem demostró que la tasa de embarazo aumenta de un 23,8% a un 44,3% al usar progesterona micronizada en fase lútea (6).

Monitorización del ciclo:

Diagnosticar la ovulación y el consiguiente momento adecuado para practicar la IIU, es parte importante del éxito de esta terapia, de manera que, es fundamental realizar un seguimiento ecográfico del crecimiento folicular en cada ciclo de tratamiento. Como la recomendación es realizar la IIU en ciclos estimulados, lo más apropiado es gatillar la ovulación con la administración de hCG, remedando el *peak* de LH, y planificar el procedimiento según ello. Lo habitual es que si se realiza una IIU, ésta se haga 36 horas después de la inyección de hCG y si se realizan dos se haga una a las 12 horas y otra a las 36 horas después de la administración de hCG. Sin embargo, el alza de LH puede ser prematura, especialmente en ciclos en que se estimula la ovulación y hay más de un folículo. Una alternativa es realizar mediciones diarias de LH en orina desde que el folículo de mayor tamaño tiene 14 mm y así detectar si ocurre un alza prematura de LH. Si ésta ocurre, se puede realizar la inseminación 24 a 36 horas después de la primera detección del alza de LH en orina. Otra alternativa para obviar un posible *peak* prematuro de LH es utilizar antagonistas de Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH). En el metanálisis de Kosmas, el uso de antagonistas de GnRH

se asocia a un aumento significativo de la tasa de embarazo de un 11,5% en el grupo no tratado a un 16,9% en las pacientes que recibieron antagonistas de GnRH, lo que significa un incremento de un 56% en la tasa de embarazo (7). Sin embargo, el uso clínico de los antagonistas de GnRH es materia de discusión, sobretodo por el aumento de los costos, lo cual no ha permitido que sea introducido rutinariamente en la práctica clínica. Por otro lado, Blumenfeld sugiere que una forma de burlar el rol negativo del alza prematura de LH es utilizar dos inseminaciones intrauterinas en cada ciclo de tratamiento (8).

Preparación de la muestra espermática:

El procedimiento utilizado en la preparación del semen para una IUI consiste en obtener los mejores espermatozoides para ser utilizados. Es decir, separar los espermatozoides vivos, móviles y morfológicamente normales de los espermatozoides muertos o inmóviles, leucocitos y bacterias.

Existen principalmente dos procedimientos de laboratorio para lograr el objetivo de separar los mejores espermatozoides:

- La muestra de semen es dejada licuar por 30 minutos y luego es separada por una gradiente discontinua de densidad. Esta gradiente se centrifuga a 300 G por 10 minutos. El *pellet* formado se resuspende en 3 ml de medio de lavado de espermatozoides y se lava dos veces a 300 G por 10 minutos cada vez. Finalmente el *pellet* se resuspende en 0,1 ml de medio de cultivo, quedando la muestra lista para ser colocada en un catéter y realizar la IUI.
- La muestra de semen es dejada licuar por 30 min. Se toma 1 ml de semen y se homogeniza con 2 - 3 ml de medio de lavado de espermatozoides. Se centrifuga a 300 G por 10 minutos. El *pellet* resultante se resuspende en medio nuevamente y se vuelve a centrifugar. Se elimina el medio y sin perturbar el *pellet* se agrega medio de cultivo suplementado con Suero Sustituto Sintético. Se deja incubando a 37°C por 30 a 60 minutos de acuerdo a la concentración deseada. Se remueve con cuidado la solución superior con los espermatozoides que han migrado desde el *pellet*, se lleva a 0,1 ml de medio y la muestra está lista para ser colocada en un catéter y realizar la IUI.

No hay pruebas suficientes para recomendar alguna de las dos técnicas, ya que no hay diferencia significativa en las tasas de embarazo logradas con una u otra (9).

Técnica de inseminación:

Con la paciente en posición de litotomía se procede a colocar un espéculo vaginal para exponer el cuello del útero. Luego se atraviesa el cuello con un catéter, especialmente diseñado para ello, para depositar la muestra espermática en la cavidad uterina (Figura 1). El procedimiento de inyectar los espermatozoides ha sido recientemente analizado por Mansour, con el fin de estudiar la presencia de peristaltismo uterino y su capacidad de movilizar la muestra hacia la vagina y no hacia el fondo uterino, como debiera ser. Lo que se recomienda es, una vez

introducido el catéter a través del cuello, cerrar el espéculo de modo de ejercer presión sobre el labio anterior y posterior del mismo por 1 a 2 minutos antes de inyectar la muestra. Una vez realizada la transferencia de los espermatozoides a la cavidad uterina se debe mantener el espéculo cerrado por un periodo de 10 minutos, disminuyendo así el reflujos de la muestra hacia la vagina de un 74% a un 18%, lo cual aumentaría las probabilidades de lograr un embarazo (10).

Número de inseminaciones por ciclo:

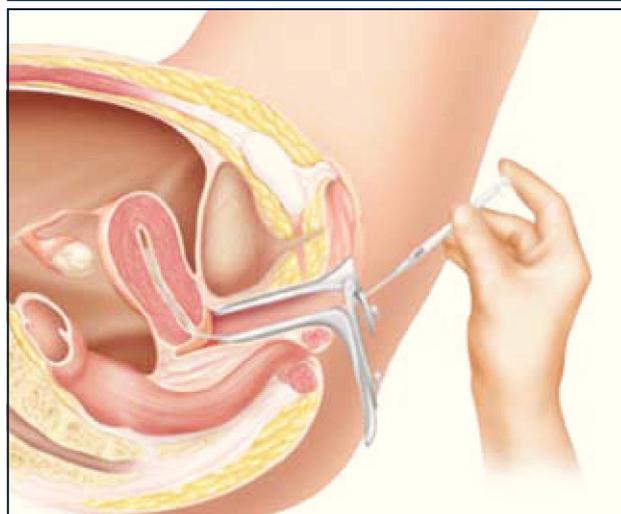
Con respecto al número de inseminaciones por cada ciclo de tratamiento, Ragni realizó un trabajo prospectivo y randomizado en parejas con infertilidad de causa masculina e infertilidad de causa desconocida, demostrando una mejoría significativa de los resultados al realizar dos inseminaciones en vez de una. En efecto, la tasa de embarazo en el grupo de infertilidad masculina aumentó de un 4,6% a un 15,8% y en el grupo de infertilidad de causa desconocida de un 10,9% a un 21,9% al realizar dos IUI por ciclo en vez de una (11). En el metanálisis de Cantineau se encontraron resultados concordantes y los autores afirman que el beneficio de realizar dos inseminaciones por cada ciclo de tratamiento podría deberse al momento de la inseminación respecto a la ovulación (12). Es decir, al incrementar el rango de tiempo de disponibilidad de los espermatozoides para fecundar el ovocito mejorarían los resultados.

EFFECTIVIDAD DEL PROCEDIMIENTO

Efectividad teórica:

Una buena forma de conocer la efectividad teórica del procedimiento es comparar la tasa de embarazo en mujeres sanas sometidas a IUI en un ciclo espontáneo y con espermatozoides normales (Grupo 1: semen no congelado de donantes fértiles) con la tasa de embarazo en un grupo similar de parejas sanas que tienen relaciones sexuales dirigidas en el período fértil (Grupo 2: mujeres que suspenden anticoncepción

FIGURA 1. INSEMINACIÓN INTRAUTERINA



para embarazarse). En efecto, un 28,6% de las mujeres del grupo 1 se embarazaron y un 23,1% de las parejas del grupo 2 lograron embarazarse (13). Bajo esta perspectiva, la IUI en parejas sanas es tan eficiente como las relaciones sexuales en el período fértil, pero no más efectiva. De estos resultados también se puede concluir que la efectividad teórica del procedimiento es de 28,6% y que las tasas de embarazo que estén por debajo de esta cifra son atribuibles a la patología subyacente, es decir, aquella patología causante de la infertilidad.

Efectividad real:

Otra forma de evaluar la efectividad del procedimiento es comparar los resultados obtenidos con IUI y con relaciones sexuales dirigidas al período fértil en un mismo grupo de pacientes. Esto es la efectividad real del procedimiento en parejas infértiles, que es lo que más interesa a médicos y pacientes.

Cuando la infertilidad es por un factor masculino leve la IUI tendría beneficios en relación al coito programado. Así lo sugiere Gregoriou en 130 ciclos, demostrando un aumento de la tasa de embarazo de un 3,9% con relaciones sexuales dirigidas a un 11,5% con IUI (14). Sin embargo, en el último metanálisis sobre este tema, publicado por *The Cochrane Library* (15), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de embarazo entre los ciclos con IUI y los ciclos con relaciones sexuales dirigidas en las parejas con infertilidad causada por un factor masculino leve. Los mismos autores concluyen que no es posible descartar un beneficio y este resultado se explicaría porque los estudios disponibles no presentan grupos realmente aleatorios, porque el diagnóstico de infertilidad masculina es disímil y porque hay variadas maneras de diagnosticar la ovulación.

Otra de las indicaciones propuestas para la IUI ha sido el factor cervical, sin embargo, la última revisión de *The Cochrane Library* sobre el tema no muestra que existan estudios con una calidad suficiente como para generar una evidencia sólida que apoye el uso de la IUI en pacientes con diagnóstico de factor cervical (16). Aún más, actualmente la existencia del factor cervical es un tema controvertido, ya que el Test Post Coital, que fue el pilar del diagnóstico por años, no reporta un gran valor predictivo. Por esto, muchas de estas pacientes se incorporarían al grupo de pacientes con diagnóstico de infertilidad de causa desconocida, en el cual si se han demostrado los beneficios de la IUI.

Por último, al evaluar cual es el impacto de la IUI, realizada en ciclos estimulados, en parejas con infertilidad de causa desconocida, el metanálisis de Verhulst muestra un evidente beneficio en comparación a las relaciones sexuales dirigidas (17). No hay suficientes evidencias para afirmar que este beneficio es igual en ciclos naturales, ya que son muy escasos los estudios con un diseño adecuado. Por otra parte, estudiando un grupo de parejas con infertilidad inexplicable, Guzik demostró que la tasa de embarazo aumenta de 19% a 33% si se comparan los resultados de ciclos naturales con coito programado y ciclos con inducción de la ovulación e IUI, respectivamente (18). Hay que destacar que este último grupo tiene tasas de embarazo comparables a la efectividad

teórica del procedimiento, lo cual representa las mejores tasas de embarazo obtenidas en todas las series clínicas publicadas.

INDICACIONES Y RESULTADOS.

Teóricamente, la IUI está indicada en el factor cervical, el factor masculino leve y la infertilidad de causa desconocida (17, 19, 20). Aunque el primero de estos diagnósticos sea dudoso, las pacientes son las mismas, ya que aquellas con supuesto factor cervical se incorporarían al grupo de infertilidad de causa desconocida. Por otra parte, al analizar la efectividad real del procedimiento, si se comparan, en diferentes grupos de pacientes, las tasas de embarazo con IUI y con coito programado los resultados son controversiales. En efecto, las múltiples variables involucradas en la probabilidad que tiene una pareja infértil de embarazarse hacen difícil comparar los resultados de los diferentes estudios clínicos realizados (15). Esta misma situación debe ser considerada al momento de indicar un tratamiento con IUI. Es decir, hay que tener en cuenta aquellas variables que hacen disminuir la tasa de embarazo (elementos de mal pronóstico) y se debe discutir con las parejas la indicación y otras alternativas de tratamiento antes de proceder.

En relación a la historia clínica, nuestros resultados, en 407 ciclos de IUI (21), demuestran que la tasa de embarazo es de sólo un 3,5% en mujeres mayores de 35 años (Figura 2) y de sólo un 2,2% en aquellas parejas que tienen más de 5 años de infertilidad (Figura 3). Por otra parte, respecto a los exámenes de laboratorio y su relación con la probabilidad de fecundación, nuestros resultados muestran que con una separación espermática mayor de >1,5 millones de espermatozoides con motilidad progresiva la tasa de fecundación en fertilización *in vitro* (FIV) es de un 50%. Bajo este

FIGURA 2. TASA DE EMBARAZO POR CICLO DE IUI SEGÚN LA EDAD DE LA MUJER

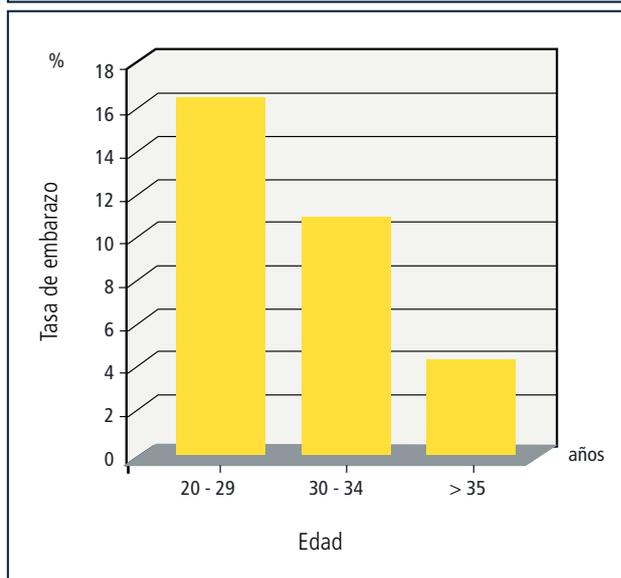
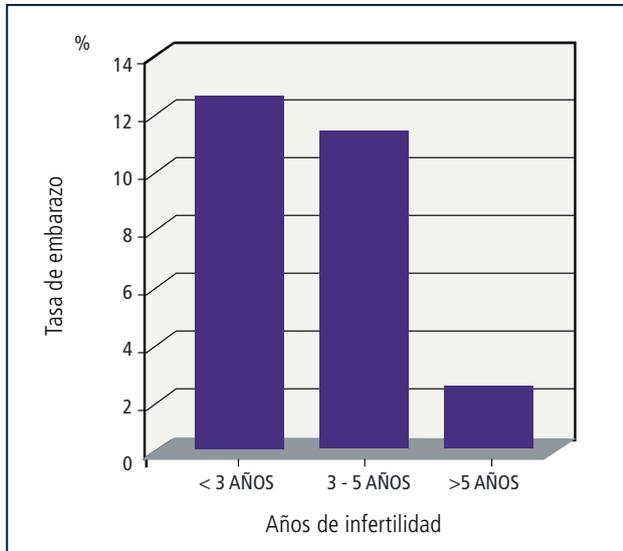


FIGURA 3. TASA DE EMBARAZO POR CICLO DE IIU SEGÚN LOS AÑOS DE INFERTILIDAD

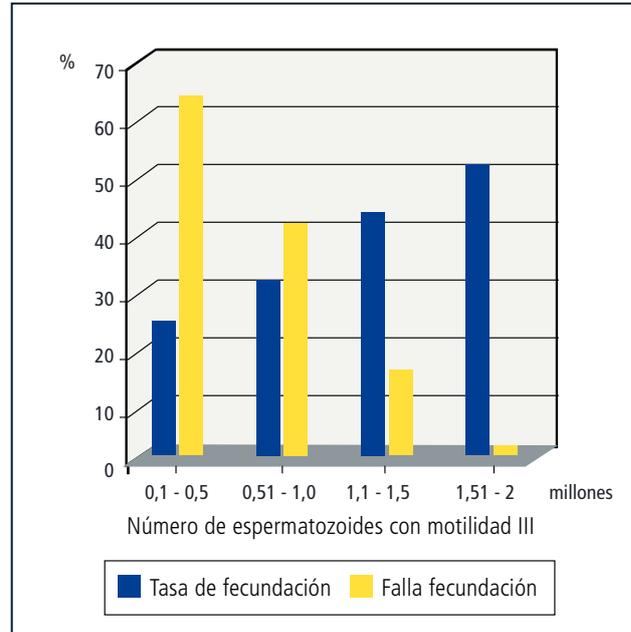


Unidad de Medicina Reproductiva, Clínica Las Condes.

número de espermatozoides, la tasa desciende progresivamente en la medida que se logran separar menos gametos con motilidad progresiva, lo cual haría poco recomendable indicar una IIU. Aún más, la falla total de fecundación con FIV es de sólo un 2% si la separación espermática es >1,5 millones de espermatozoides con motilidad progresiva y aumenta consistentemente con separaciones menores (Figura 4). Si bien estos son nuestros resultados históricos con FIV, ellos hacen presumir que al realizar una IIU sea menos probable que ocurra fecundación si la separación espermática está por debajo de 1,5 millones de espermatozoides con motilidad progresiva. Estas cifras son concordantes con las tasas de embarazo con diferentes separaciones espermáticas reportadas en la literatura, las que convergen en la recomendación de no practicar IIU con separaciones espermáticas <1,0 - 1,5 millones de espermatozoides con motilidad progresiva (19, 22).

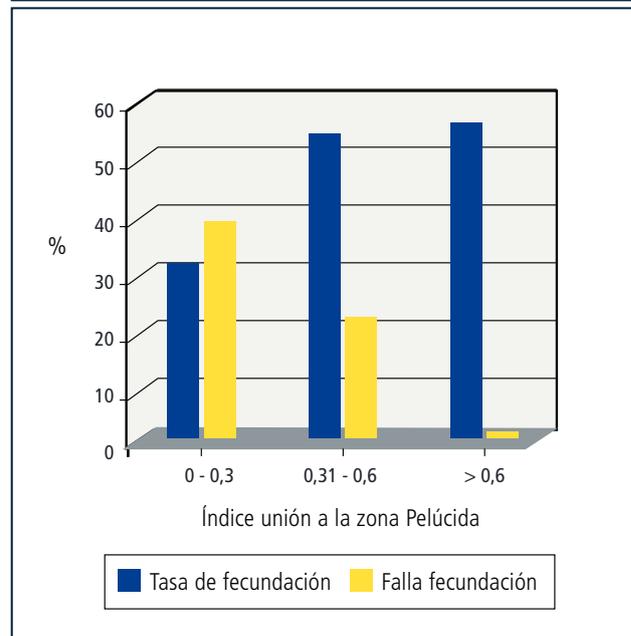
La infertilidad de causa desconocida debe tratarse como un problema aparte, ya que se ha demostrado que las tasas de fecundación con FIV son significativamente menores que en parejas con factor tubario (23), lo cual se debe, en parte, a una disminución en la capacidad fecundante de los espermatozoides (24), que se observa en un 32% de los hombres con infertilidad inexplicable. De tal manera que, en la infertilidad de causa desconocida, se justificaría realizar un Test de Hemizona para evaluar la capacidad fecundante de los espermatozoides antes de proceder. Si el resultado es > 0,6 nuestros resultados con FIV muestran sólo un 1% de falla total de fecundación y con índices menores a 0,6 la falla total de fecundación aumenta a más de 20% (Figura 5). En estos últimos casos no sería recomendable indicar una IIU y ni siquiera una FIV, sino que hacer directamente una Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI).

FIGURA 4. TASA DE FECUNDACIÓN Y FALLA TOTAL DE FECUNDACIÓN CON FIV SEGÚN EL NÚMERO DE ESPERMATOZOIDES CON MOTILIDAD III SEPARADOS



Unidad de Medicina Reproductiva, Clínica Las Condes.

FIGURA 5. TASA DE FECUNDACIÓN Y FALLA TOTAL DE FECUNDACIÓN CON FIV SEGÚN RESULTADO DEL TEST DE HEMIZONA



Unidad de Medicina Reproductiva, Clínica Las Condes.

Un último elemento a considerar acerca de los resultados es la tasa acumulativa de embarazo (Figura 6). Nuestros resultados en 407 ciclos muestran que después de 6 ciclos de IIU un 68% de las mujeres están embarazadas y no ocurren nuevos embarazos. En efecto, el 97,7% de los embarazos se lograron en los primeros 4 ciclos, de manera que, no se justifica hacer más de cuatro a seis ciclos de tratamiento, sino que proponer alternativas, como la FIV o ICSI. Estos resultados son concordantes con otros grupos que han demostrado que el 88% de los embarazos ocurren en los tres primeros ciclos y el 95% en los cuatro primeros ciclos, de un total de 676 ciclos (25). Por otra parte, Merviel no reporta nuevos embarazos por sobre el sexto ciclo de estimulación, de un total de 1038 ciclos estudiados (3).

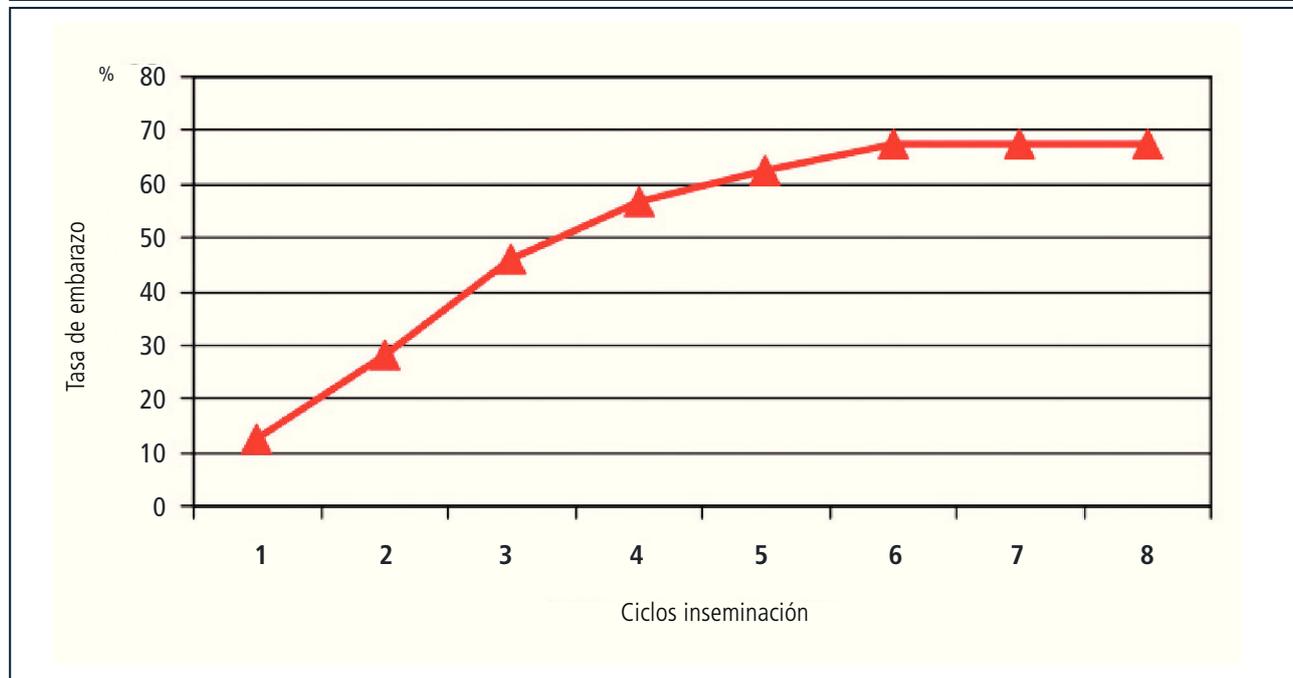
COSTO-BENEFICIO.

Ya que hay evidencias para sostener que las tasas de embarazo con IIU en ciclos estimulados son significativamente mejores que las relaciones sexuales dirigidas en el factor masculino leve y la infertilidad de causa desconocida, un análisis costo beneficio debiera centrarse en comparar el procedimiento con la FIV. En este sentido, se ha demostrado que el costo por bebé nacido vivo es significativamente menor para un ciclo estimulado con IIU que para un ciclo de FIV (26, 27), al menos en el factor masculino leve. Este análisis no es válido para el factor masculino severo, en cuyo caso el ICSI ofrece tasas de embarazo significativamente mejores que la IIU en ciclos estimulados (28).

FIGURA 7.

REQUISITOS
<ul style="list-style-type: none"> • Indemnidad anatómica del tracto reproductivo • Más de $1,5 \times 10^6$ de espermatozoides con motilidad progresiva separados.
INDICACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Factor masculino leve. • Infertilidad de causa desconocida (factor cervical).
RECOMENDACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Mujeres hasta 35 años. • Infertilidad no mayor de 5 años. • Estimulación moderada de la ovulación (2 - 3 foliculos). • Uso de hCG para gatillar la ovulación. • Suplementación de la fase lútea con progesterona. • Máximo 4 a 6 ciclos de tratamiento.

FIGURA 6. TASA ACUMULATIVA DE EMBARAZO EN 407 CICLOS DE INSEMINACIÓN INTRAUTERINA.



Unidad de Medicina Reproductiva, Clínica Las Condes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suarez S. & Pacey A. Sperm transport in the human female tract. *Hum. Reprod Update* 2006; 12(1):1-2.
2. Stewart J.A. Stimulated intrauterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility: should the guidelines be changed? *Hum Reprod* 2003; 18:903-907.
3. Merviel P. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*, 2008, 2: 01-10.
4. van Rumste MM, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JL, Mol BW. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008 Nov-Dec;14(6):563-70.
5. Tavaniotou A, Smits J, Bourgain C, Devroey P. Ovulation induction disrupts luteal phase function. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Sep; 943: 55-63.
6. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Guler I. Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2009 Jun; 91(6): 2508-13. Epub 2008 Aug 9.
7. Kosmas IP, Tatsioni A, Kolibianakis EM, et al. Effects and clinical significance of GnRH antagonist administration for IUI timing in FSH superovulated cycles: meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90: 367-72.
8. Blumenfeld Z. "Decision thresholds" for premature LH surges? *Fertil Steril* 2007; 88(6): 1709
9. Boomsma C., Heineman M., Cohlen B., Farquhar C. Sperm preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Library Systematic Reviews* 2008, Issue 3.
10. Mansour RT, Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Murad L, Serour GI, Aboulghar MA. Sperm suspension is highly ultrasonically visible material: a novel model to study uterine activity. *Hum Reprod*. 2007 Jul;22(7):1942-5.
11. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, et al. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril*. 1999 Oct;72(4):619-22
12. Cantineau A. Single Versus Double Intrauterine Insemination (IUI) in Stimulated Cycles for Subfertile Couples. *Cochrane Library Systematic Reviews* 2008, Issue 3.
13. Mackenna A., Zegers-Hochschild F., Fernández E., Fabres C., Huidobro C., Guadarrama A. Intrauterine insemination: a critical analysis of a therapeutic procedure. *Hum Reprod* 1992; 7: 351-353.
14. Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, Konidaris S, Gargaropoulos A, Rizos D. Pregnancy rates in gonadotrophin stimulated cycles with timed intercourse or intrauterine insemination for the treatment of male subfertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996; 64(2): 213-6.
15. Bendsdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vandekerckhove P. Intra-uterine insemination for male subfertility. *Cochrane Library Systematic Reviews* 2007, Issue 3; update in: *Cochrane Library Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
16. Helmerhorst FM, Van Vliet HAAM, Gornas T, Finken MJJ, Grimes DA. Inseminación intrauterina versus coito programado para la hostilidad cervical en parejas subfértiles. *Cochrane Library Systematic Reviews* 2008, Issue 3.
17. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te Velde E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Library Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
18. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med*. 1999; 340(3): 177-83.
19. Francavilla F, Sciarretta F, Sorgentone S, et al. Intrauterine insemination with or without mild ovarian stimulation in couples with male subfertility due to oligo/astheno- and/or teratozoospermia or antisperm antibodies: a prospective cross-over trial. *Fertil Steril*. 2009 Mar 2. [Epub ahead of print]
20. Steures P, van der Steeg J.W., Hompes P.G.A., et al. The additional value of ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for couples with an abnormal postcoital test and poor prognosis: A randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2007; 88:1618-24.
21. Durruty V. G; Mackenna I. A; Fabres V. C; Alam V; Zegers-Hochschild, F; Fernández O. Emilio; et al. Prognostic factors of the intrauterine insemination in the infertility treatment. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol* 1997; 62(2):100-6.
22. Van Weert J.M, Repping S, Van Voorhis B.J, van der Veen F, Bossuyt P.M and Mol B.W.J. Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004; 82:612-20.
23. Mackenna A., Zegers-Hochschild F., Fernández E., et al. Fertilization rate in couples with unexplained infertility. *Hum Reprod* 1992; 7: 223-225.
24. Mackenna A., Barrat C., Kessopoulou E., Cooke I. The contribution of a hidden male factor to unexplained infertility. *Fertil Steril* 1993, 2:405-408.
25. Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003; 79(3):1625-3
26. Karande VC, Korn A, Morris R, et al. Prospective randomized trial comparing the outcome and cost of in vitro fertilization with that of a traditional treatment algorithm as first-line therapy for couples with infertility. *Fertil Steril* 1999; 72(3):566-7.
27. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2000 Jan ; 355(9197):2-4.
28. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2001 Apr;75(4):661-8.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.